

# 末期腎不全に再生不良性貧血を合併し、 Push-Pull 式血液透析濾過によって造血能の改善を得た一例

名和 伴恭, 佐藤 恵, 安田 卓二

札幌社会保険総合病院 内科

我々は末期腎不全に重症の再生不良性貧血を合併した13歳女性の一例を経験した。本症例は出生時よりの多発性嚢胞腎により、7歳以後徐々に腎不全が進行、12歳のとき骨髓低形成に基づく再生不良性貧血を合併した。再生不良性貧血は治療抵抗性で定期的な赤血球・血小板の輸血によって維持され、一方で尿毒症性意識障害を来し当科を紹介された。血液透析により全身状態の回復を得たが、汎血球減少の改善は得られなかった。その後 Push and Pull 方式の血液透析濾過に変更したところ、速やかに全血球系の著明な改善を認めた。末期腎不全におけるいくつかの尿毒症物質は骨髓造血障害作用を有すると考えられている。Push-pull 式血液透析濾過は通常の透析に比較して特に分子量5000～15000の中分子量物質の除去に優れており、本症例における可逆的造血機能障害には中分子量尿毒症物質の関与が示唆される。

キーワード：慢性腎不全・再生不良性貧血・骨髓低形成・血液透析濾過

## はじめに

透析導入前の末期腎不全において、エリスロポイエチン投与に反応しない重度の貧血、あるいは白血球・血小板減少を伴う汎血球減少が認められることがある。その原因として栄養不良・尿毒症性物質による造血機能障害などが報告されている。今回我々は再生不良性貧血を合併した末期腎不全に対して push-pull 式血液透析濾過を行い造血能の可逆的な改善を認める一例を経験したので、ここに報告する。

## 症 例

【患者】13歳・女性

【現病歴】在胎41週、2790gにて出生。出生時に腹部膨満・両腹部腫瘤を認め、出生直後の腹部CTにおいて両側多発性嚢胞腎と診断された。出生時の腎機能は正常であったが、7歳以後腎機能が徐々に低下し、11歳のとき BUN 216mg/dl、Cr 5.0mg/dl に増悪、同時に WBC 2100/ $\mu$ l (neut. 59%、lym. 34%、mono. 5%、eos. 2%)、RBC  $252 \times 10^4$ / $\mu$ l、Hb 7.3g/dl、reticulocyte 5%、Plt  $3.8 \times 10^4$ / $\mu$ l の汎血球減少症が認められた。骨髓

吸引細胞診において有核細胞数  $0.5 \times 10^4$ / $\mu$ l、巨核球数 0/ $\mu$ l、CD34陽性細胞 1%の所見であり、骨髓生検において高度の骨髓低形成を認め再生不良性貧血と診断された。これに対し抗リンパ球グロブリン15mg/kg $\times$ 5日間・メチルプレドニゾロン5mg/kg $\times$ 5日間のステロイドパルス併用療法、ダナゾール5mg/kg投与を行い、一時的に骨髓有核細胞数  $2.6 \times 10^4$ / $\mu$ l まで改善したが、その半年後より再度重症化、赤血球、血小板を輸血により維持するようになった。

一方腎機能は BUN 100～120mg/dl、Cr 3.8～4.2mg/dl で推移していたが、あるとき特に誘因なく急増悪、Cr 5.1mg/dl の時点でけいれん発作が出現し、当科を紹介され転入院となった。

【既往歴】特記すべきことなし

【家族歴】母に多発性嚢胞腎、父に糖尿病

【入院時身体所見】

身長 137cm、体重 28.5kg、栄養 良、意識は軽度混濁、脈拍 96/min、血圧 168/102 mmHg、呼吸音は清、心音は純。腹部は膨隆し両側腹部に嚢胞腎と思われる巨大な腫瘤を触知する。触診上腹水

は認めない。四肢に点状皮下出血斑が散在、浮腫はない。

### 【画像診断】

胸部単純 X 線写真：心胸比 53.7%，軽度の肺うっ血を認める。

腹部 CT：両側多発性嚢胞腎。胆石・総胆管拡張を認める。肝の density が上昇、hemosiderosis の疑い。脾腫は認めない。

### 【入院時検査成績】

血液学：WBC  $1500/\mu\text{l}$ , (neut 42%), RBC  $225 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hgb 7.3g/dl, Hct 21.1%, Plt  $1.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ , reticulocyte 8%

生化学：TP 5.8g/dl, Alb 3.6g/dl, BUN 109mg/dl, Cr 5.72mg/dl, UA 11.6mg/dl, Na 126mEq/l, K 4.3mEq/l, Cl 91mEq/l, Ca 7.2mg/dl, Pi 8.3mg/dl, GOT 12 IU/l, GPT 6 IU/l, LDH 420 IU/l, ALP 802 IU/l,  $\gamma$  GTP 10 U/l, ChE 0.53  $\Delta$  pH, Tcho 207mg/dl, TG 170mg/dl, HDL 54mg/dl, T.Bil 0.39mg/dl, AMY 127 IU/l, CRP 0.25mg/dl

凝固系：PT 76%, APTT 67%, Fib 385mg/dl, FDP  $9.9 \mu\text{g/l}$

代謝系：FBS 81mg/dl, HbA1c 6.1%,  $\beta$  2 microglobulin 19.1ng/ml

鉄動態：Fe  $184 \mu\text{g/dl}$ , TIBC  $218 \mu\text{g/dl}$ , Ferritin 1453ng/ml

免疫血清学：IgG 917mg/dl, IgA 114mg/dl, IgM 79mg/dl, C3 42.6mg/dl, C4 32.7mg/dl, CH50 30.3U/ml, 抗核抗体(-), 抗 DNA 抗体(-)

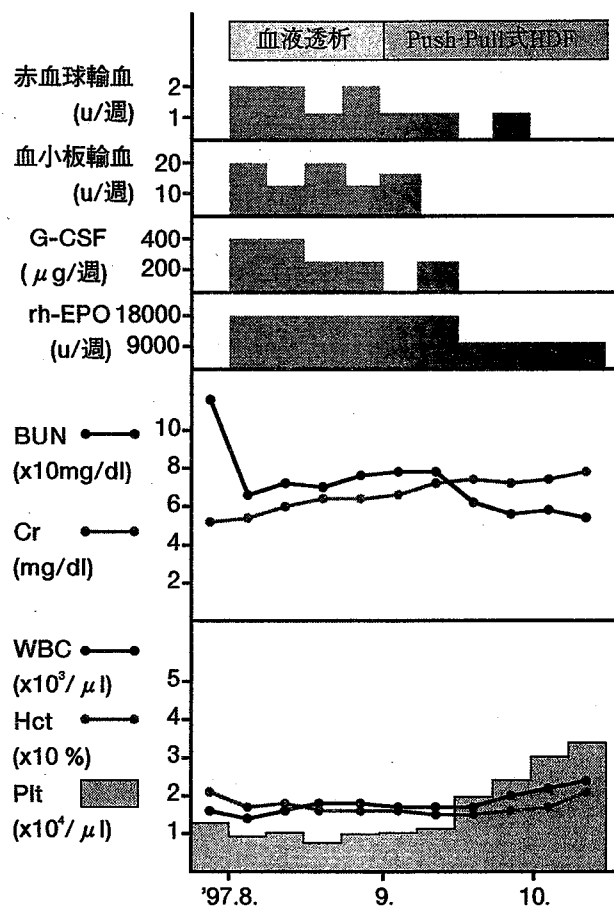
内分泌学：レニン活性 0.3ng/ml/hr, アルドステロン 160pg/ml, fT3 1.71pg/ml, fT4 1.08ng/dl, TSH 2.3mU/l, HANP 190pg/ml, cPTH 51.7pg/ml

動脈血ガス分析：pH 7.437,  $\text{HCO}_3^-$  21.8mmol/l

### 【入院後の経過】

血球系の時間的変化及び治療経過を別図に示す。最初の各数値は前医の検査結果である。入院後 Ht 16%, Plt  $15,000/\mu\text{l}$  を目処に赤血球・血小板の補充を行っていた。図上方に赤血球・血小板の週当たりの輸血量を示す。図の下方に BUN・Cr・血球系の推移を示す。BUN・Cr は透析直前、Ht・Plt

### 【経過図】



は輸血直前、WBC は G-CSF 投与直前の値を使用した。G-CSF は連日投与において深刻な血小板減少を生じたため主として週 1～2 回の間欠投与を行った。血小板は緊急に入手可能な製剤を輸血することもあり、必ずしも真の必要量と一致しない。

入院後直ちに血液透析を導入し、意識の清明化、全身状態の回復を得たが、血球系に有意の改善は認められなかった。通常の血液透析を 4 週間行った後 Push-pull 方式の血液透析濾過に変更したところ、数日の経過において血小板が上昇、その後全ての血球系において著明な改善を認め、G-CSF・輸血とも不要となった。

### 考 案

末期腎不全における尿毒症性物質のうち、尿素・グアニジン化合物・フラン環誘導体・ヒドロキシフェニール酢酸・中分子量物質などが骨髄抑制の原因物質として知られている。これらは直接もしくは間接的に骨髄造血細胞に障害作用を有すると考えられるがその詳細な機序は不明である。本症例は骨髄低形

成に基づく再生不良性貧血であるが、その原因として尿毒症のほか免疫学的機序、代謝・栄養因子など複合的要素が想定できる。末期腎不全に対する血液浄化は尿毒症物質の除去のみではなく免疫・代謝・栄養など多くの生体機構を改善し得るものであり血液浄化による造血能の改善を一元的に説明するのは難しい。

通常の血液透析は主として拡散によって血液-透析液間の物質交換を行うため、分子量が一定値を超えて大きくなると血中からの除去効率が急峻に低下する性質をもっている。これに対し限外濾過による物質除去効率は分子量にほぼ比例するため、血液透析に限外濾過、置換液補充の行程を付加することによって分子量の大きな物質の除去効率が改善され、これを血液透析濾過(HDF)という。当院で行っている Push-pull 式 HDF は通常の透析に加え、ダイアライザーを介して10~15 l/h の限外濾過・透析液による置換を交互に繰り返すことにより、分子量の大きい物質の除去率が向上する血液浄化法である。通常の透析と比較すると特に分子量5000~15000のいわゆる中分子量物質の除去に優れる。骨髓造血能を短期間に反映する血小板の変動に着目すると、本症例における Push-pull HDF 採用後の急峻な血小板の回復は代謝・栄養の因子で説明することは難しく、Push-pull HDF による中分子量尿毒症性物質

の除去が関与していることが示唆される。

## 結 語

1. 末期腎不全に二次性再生不良性貧血を合併した一例を経験した。
2. 通常の血液透析において有意の造血能の改善は認められなかった。
3. 中分子量尿毒症物質の除去に優れる Push-pull 式血液透析濾過を行うことにより造血機能が著明に改善した。
4. Push-pull 式血液透析濾過は末期腎不全における造血機能の改善に有効である。
5. 末期腎不全における貧血・造血機能低下には通常の透析では除去効率の不十分な中分子量物質の関与が示唆される。

## 文 献

- 1) 佐中孜ほか：治療抵抗性貧血；臨床透析 8, 1109-1121, 1998
- 2) 稲垣豊ほか：Push and pull 血液濾過透析；血液浄化療法 452-456
- 3) 吉田文直ほか：Push/pull HDF の腎性貧血に対する有効性およびその理由について；人工臓器、14(2), 612, 1985

## **A case of end stage of renal failure with aplastic anemia that recovered hemopoietic function by push-pull hemodiafiltration.**

Tomoyasu NAWA, Megumi SATO, Takuji YASUDA

Department of internal medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

We report a 13 year old female case at the end stage of renal failure with severe aplastic anemia. The renal failure had gradually increased since her age of 7 due to congenital polycystic kidney and accompanied aplastic anemia based on bone marrow aplasia at the age of 12. She was introduced to us for uremic mental disturbance according to further increase of renal failure while the aplastic anemia was resistant to any treatments and maintained by periodical transfusion of red blood cells and platelets. Hemodialysis recovered her general states, but pancytopenia was unchanged, otherwise push-pull hemodiafiltration promptly showed significant improvement of whole blood cells. Some of uremic substances are considered to inhibit bone marrow function. Push-pull hemodiafiltration has an advantage in removal of middle molecular substances compared to normal hemodialysis especially in those of molecular weight between 5000 and 15000, which suggests that middle molecular uremic substances were concerned to reversible impairment of hemopoietic function of this case.

---